

## Penggunaan Antibakteri Golongan *Carbapenem* pada Pasien Dewasa Rawat Inap Sebuah Rumah Sakit Swasta di Surabaya

Steven V. Halim<sup>1</sup>, Rika Yulia<sup>1</sup>, Eko Setiawan<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Departemen Farmasi Klinis dan Komunitas, Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya, Indonesia, <sup>2</sup>Pusat Informasi Obat dan Layanan Kefarmasian (PIOLK), Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya, Indonesia

### Abstrak

Kasus resistensi terhadap *carbapenem* merupakan salah satu masalah kesehatan global. Penggunaan yang tidak bertanggung jawab secara luas, berulang, dan dalam jangka waktu yang panjang merupakan faktor yang menentukan terjadinya fenomena tersebut. Tujuan penelitian ini adalah memberikan gambaran penggunaan dan kesesuaian penggunaan *carbapenem* untuk beberapa penyakit infeksi pada sebuah rumah sakit swasta di Surabaya. Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan menggunakan data rekam medis pasien dewasa yang mendapatkan *carbapenem* selama periode Januari 2014–September 2014 sebagai bahan penelitian. Penggunaan *carbapenem* dinyatakan dalam *defined daily dose* (DDD). Proses analisis kesesuaian jenis, dosis, dan durasi pemberian antibiotik dilakukan dengan menggunakan pedoman terapi *Infectious Disease Society of America* (IDSA) terbaru sebagai pustaka utama dan *Drug Information Handbook* edisi 22 sebagai pustaka pendukung. Kesesuaian jenis antibiotik dibandingkan dengan hasil kultur juga dianalisis dalam penelitian ini. Sebanyak 255 data rekam medis pasien dewasa dianalisis dalam penelitian ini. Total penggunaan *carbapenem* selama periode pengamatan sebesar 1462,25 DDD. Densitas penggunaan *carbapenem* dapat diklasifikasikan rendah yaitu hampir 20% dari total pasien rawat inap per hari mendapat *carbapenem* (19,39 DDD/100 *bed-days*). Sebagian besar penggunaan *carbapenem* diberikan secara IV bolus. Terdapat 72,95% dan 59,52% penggunaan *carbapenem* yang dinyatakan sesuai berdasarkan analisis dengan menggunakan pedoman terapi dan hasil kultur, secara berturut-turut. Dengan mempertimbangkan profil penggunaan tersebut, *carbapenem* perlu digunakan secara lebih bertanggung jawab. Penelitian terkait profil resistensi patogen terhadap golongan *carbapenem* perlu dilakukan sebagai bahan evaluasi pengambilan kebijakan terkait penggunaan antibakteri golongan tersebut.

**Kata kunci:** *Carbapenem*, DDD, *defined daily dose*, *drug utilization review*

## Carbapenem Utilization among Adults Inpatients in One Private Hospital in Surabaya

### Abstract

Carbapenem resistance is one of the most frightening health problems globally. What determines the occurrence of carbapenem resistance phenomenon is the widely, repeated, irresponsible utilization of carbapenem over a long period of time. This research was aimed to provide an overview of the carbapenem utilization and its appropriateness compared with the guidelines. This research was a descriptive research that analyzed medical record data of adult patients who used carbapenem from January to September 2014 in one private hospital in Surabaya. The carbapenem utilization was defined in defined daily dose (DDD). Identifying the appropriateness of antibiotics' type, dosage regimen, and duration of treatment were conducted by using the newest Infectious Disease Society of America (IDSA) guidelines as the main reference and Drug Information Handbook 22<sup>nd</sup> edition (2014) as the secondary reference. Moreover, the appropriateness of type of antibiotics used for each patient was also analyzed by comparing the actual dosage used with the microbiology culture results. There were 255 adult patient's medical records used in the present research. The total amount of carbapenem utilization during the observation period was 1462.25 DDD. The density of carbapenem utilization could be considered as low, i.e. almost 20% of total inpatients per day being prescribed with carbapenem (19.39 DDD/100 *bed-days*). There were 72.95% and 59.52% carbapenem utilization which were defined appropriate based on the analysis using IDSA guidelines and bacteria culture results respectively. Considering the profile of antibiotics utilization in this hospital, the antibiotics prescribing pattern could be improved to a more responsible pattern. Further researches exploring the relationship between pathogen resistance and carbapenem consumption need to be conducted in relation to the consideration in making local hospital regulation regarding the use of antibiotics in the hospital settings.

**Keywords:** Carbapenem, DDD, defined daily dose, drug utilization review

**Korespondensi:** Steven V. Halim, S.Farm., Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya, Jawa Timur 60294, Indonesia, email: [maleakhisteven@yahoo.com](mailto:maleakhisteven@yahoo.com)

Naskah diterima: 3 April 2017, Diterima untuk diterbitkan: 8 November 2017, Diterbitkan: 1 Desember 2017

## Pendahuluan

*Carbapenem* adalah salah satu jenis antibakteri golongan  $\beta$ -lactam yang memiliki spektrum aktivitas antibakteri yang luas. Golongan ini seringkali digunakan sebagai antibakteri “last line” yang merupakan antibakteri pilihan terakhir ketika tidak terdapat antibakteri lain yang mampu mengobati infeksi yang terjadi. Salah satu perbedaan *carbapenem* dengan antibakteri lain, seperti dari golongan *penicillin* dan *cephalosporins*, adalah aktivitas *carbapenem* terhadap bakteri *Pseudomonas aeruginosa* dan *Acinetobacter baumannii* yang tidak dimiliki oleh setiap jenis *penicillin* dan *cephalosporins*.<sup>1,2</sup>

Penggunaan suatu antibakteri yang tidak bertanggung jawab secara luas, berulang, dan dalam jangka waktu yang panjang dapat menyebabkan munculnya resistensi terhadap antibakteri. Penggunaan antibakteri yang tidak bertanggung jawab dapat dibedakan menjadi *overuse* dan *misuse*.<sup>3-7</sup> Beberapa tindakan yang dapat digolongkan sebagai penggunaan antibakteri yang tidak bertanggung jawab, antara lain: (1) penggunaan *carbapenem* untuk kasus infeksi yang seharusnya tersedia terapi antibakteri lain dengan spektrum sempit yang masih efektif; (2) penggunaan *carbapenem* untuk mengobati bakteri yang telah resisten terhadap *carbapenem*; dan (3) penggunaan *carbapenem* pada pasien yang tidak terbukti mengalami infeksi.<sup>4</sup>

Peningkatan resistensi terhadap antibiotik golongan *carbapenem* merupakan salah satu fenomena yang harus diwaspadai saat ini. Fenomena tersebut telah dibuktikan oleh penelitian tunggal di suatu rumah sakit maupun oleh analisis dengan menggunakan database berskala nasional.<sup>8,9</sup> *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) mengungkapkan, resistensi dari *Acinetobacter baumannii* terhadap *carbapenem* merupakan masalah yang menjadi perhatian khusus di Eropa karena terjadi peningkatan resistensi

hingga mencapai di atas 25,00% pada 18 negara di Eropa. Selain itu, ECDC mencatat infeksi pada darah (*bloodstream infection*) yang disebabkan oleh *K. pneumoniae resistant carbapenems* meningkat hingga di atas 5,00% pada lima negara dari tahun 2009 hingga 2012.<sup>9</sup> *Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection Program* juga menyebutkan bahwa resistensi *meropenem* pada isolat *Klebsiella pneumoniae* meningkat secara signifikan dari 0,60% pada tahun 2004 menjadi 5,60% pada tahun 2008.<sup>8</sup>

Masalah resistensi, terlepas dari antibiotik yang digunakan, menyebabkan peningkatan morbiditas, mortalitas, dan biaya pengobatan.<sup>3,5,10,11</sup> *Center for Disease Control* (CDC) melaporkan profil resistensi antibakteri di *United State of America* (US) pada tahun 2013 dan menyatakan terdapat sebanyak 2.049.442 pasien yang menderita infeksi serius yang disebabkan oleh bakteri yang telah resisten terhadap satu atau lebih antibakteri setiap tahunnya. Analisis lebih lanjut menunjukkan bahwa terdapat lebih kurang 23.000 pasien di antaranya meninggal dunia akibat terinfeksi bakteri resisten. Beban akibat kasus resistensi ditinjau dari perspektif ekonomi juga sangat besar. Lembaga CDC memperkirakan total biaya pengobatan pasien yang terinfeksi bakteri resisten secara nasional di US lebih kurang US\$ 20 milyar, sedangkan kerugian secara finansial lain sebagai akibat dari kasus infeksi oleh bakteri resisten, yaitu penurunan produktivitas sumber daya manusia, diperkirakan mencapai US\$ 35 milyar setiap tahunnya.<sup>3,5</sup> Sebuah lembaga lain di US, yaitu *National Institutes of Health*, menyebutkan biaya pengobatan per pasien yang terinfeksi oleh bakteri *Multiple Drug Resistance* (MDR) *P. aeruginosa* lebih mahal jika dibandingkan dengan pasien yang terinfeksi *P. aeruginosa* sensitif terhadap antibakteri, yaitu sebesar US\$ 54.081 dan US\$ 21.116, secara berturut-turut. Peningkatan biaya pengobatan pada kasus infeksi karena bakteri resisten disebabkan

oleh beberapa faktor, antara lain: pasien mendapatkan pengobatan yang lebih lama, waktu tinggal di rumah sakit yang lebih lama, perhatian tenaga kesehatan seperti dokter dan perawat yang lebih intensif, atau penggunaan antibiotik yang lebih baru.<sup>10</sup> Pada umumnya, antibiotik yang lebih baru memiliki harga yang lebih mahal dibandingkan antibiotik yang lebih lama. Potensi peningkatan biaya dalam mengatasi kasus infeksi oleh bakteri resisten perlu mendapatkan perhatian secara serius dari pemerintah negara Indonesia karena dapat meningkatkan beban finansial yang harus ditanggung oleh negara pada era implementasi program Jaminan Kesehatan Nasional (JKN) ini.

Mengingat adanya fenomena peningkatan risiko resistensi yang diakibatkan penggunaan antibakteri *carbapenem* yang tidak bertanggung jawab dan besarnya konsekuensi, baik klinis maupun finansial, maka perlu dilakukan suatu kajian penggunaan golongan *carbapenem* di Indonesia. Sampai saat ini, penelitian terkait pola penggunaan antibakteri golongan *carbapenem* belum pernah dilakukan di rumah sakit tempat pengambilan data. Penelitian ini memiliki tujuan untuk melihat pola dan kesesuaian penggunaan antibakteri golongan *carbapenem* pada periode tertentu di sebuah rumah sakit swasta di Surabaya sebagai upaya awal proses evaluasi pelayanan dan perbaikan pemberian layanan kesehatan di kemudian hari.

## Metode

Penelitian ini dilakukan secara retrospektif dengan mengamati data rekam medis pasien rawat inap yang menggunakan antibiotik *carbapenem*. Proses identifikasi data pasien yang mendapat *carbapenem* dilakukan dengan cara melihat seluruh rekam medis pasien dewasa pada bagian lembar pengobatan di tiga bangsal, yaitu bangsal interna dewasa, *intensive care unit* (ICU), dan bangsal bedah.

Penelitian ini dilakukan setelah mendapatkan persetujuan dari direktur utama rumah sakit tempat pengambilan data dengan nomor 308/Um/RSAHK/2014. Izin/kelayakan etik dari komite etik tidak dipersyaratkan pada lokasi tempat pengambilan data karena penelitian yang bersifat retrospektif. Populasi pada penelitian ini yaitu keseluruhan data rekam medis pasien usia dewasa yang mendapatkan terapi antibakteri golongan *carbapenem* saat menjalani perawatan selama periode Januari 2014–September 2014. Usia pasien dewasa yang ditetapkan adalah usia 18–64 tahun mengacu pada klasifikasi usia menurut *World Health Organization* (WHO). Sampel penelitian ini adalah keseluruhan populasi data rekam medis pasien rawat inap. Data rekam medis yang tidak memiliki kelengkapan data *dosage regimen*, rute pemberian, dan lama pengobatan pasien tidak digunakan sebagai sampel pada penelitian ini.

## Teknik pengumpulan data

Pengumpulan data dilakukan dengan melihat data rekam medis pasien yang mendapatkan perawatan di bangsal interna (35 *beds*), ICU (5 *beds*) dan bedah (17 *beds*). Parameter yang diamati pada penelitian ini adalah karakteristik pasien dan antibakteri, jumlah penggunaan antibakteri, dan kesesuaian dari penggunaan antibakteri.

## Karakteristik pasien

Data karakteristik pasien yang dicatat adalah jenis kelamin, diagnosis dokter, usia pasien, lama perawatan, hasil dari terapi, dan bakteri penyebab penyakit. Data dianalisis dengan menggunakan statistik deskriptif dengan menentukan nilai rata-rata (*mean*,  $\bar{x}$ ) disertai standar deviasi (SD) dan/atau dinyatakan dalam bentuk persentase (%). Diagnosis dokter dibedakan menjadi diagnosis masuk dan keluar, yang lebih lanjut dikelompokkan berdasarkan klasifikasi dari *International Classification of Disease* (ICD) edisi 10.

### Karakteristik antibakteri

Data karakteristik antibakteri yang dicatat dan dianalisis lebih lanjut adalah golongan serta jenis antibakteri, penggunaan tunggal atau kombinasi, dosis, rute pemberian, dan durasi atau periode waktu pemberian terapi antibakteri, jumlah penggunaan antibakteri, rata-rata penggunaan antibakteri, dan juga kesesuaian penggunaan antibakteri. Proses analisis karakteristik antibakteri dilakukan secara deskriptif dengan cara yang sama seperti pada analisis data karakteristik pasien. Klasifikasi golongan dan jenis antibakteri didasarkan pada klasifikasi antibakteri menurut *Anatomical Therapeutics Chemical* (ATC) WHO. Rute pemberian yang diamati pada penelitian ini adalah rute pemberian pasien per pemberian yang kemudian dapat diklasifikasikan sebagai berikut: (1) injeksi *subcutan* (SC); (2) injeksi intravena (IV); dan (3) injeksi intramuskular (IM).

### Jumlah penggunaan antibakteri

Jumlah penggunaan antibakteri di rumah sakit akan dinyatakan dalam bentuk *defined daily dose* (DDD). *Defined daily dose* merupakan dosis standar dari suatu obat yang digunakan oleh satu pasien dewasa selama sehari untuk indikasi utama.<sup>12</sup> Perhitungan DDD dilakukan dengan bantuan direktori DDD WHO. Selain menghitung DDD, penelitian ini juga melihat densitas penggunaan antibakteri golongan *carbapenem* yang dinyatakan dalam satuan DDD *per-bed-day*.

### Kesesuaian penggunaan antibakteri

Kesesuaian penggunaan antibakteri golongan *carbapenem* pada penelitian ini dinyatakan sebagai kesesuaian jenis, dosis, dan durasi penggunaan. Kesesuaian pada jenis antibakteri dianalisis berdasarkan: (1) hasil kultur atau (2) pedoman terapi *Infectious Disease Society of America* (IDSA) terbitan terbaru sesuai masing-masing diagnosis. Analisis kesesuaian berdasarkan hasil kultur hanya dilakukan

pada pasien-pasien yang memiliki data kultur dengan mempertimbangkan bahwa tidak semua pasien memiliki data tersebut. Penggunaan antibakteri yang dianalisis berdasarkan hasil kultur dikatakan sesuai jika jenis *carbapenem* yang digunakan kepada seorang pasien dinyatakan tidak resisten terhadap bakteri penyebab penyakit. Penggunaan antibakteri dikatakan sesuai berdasarkan pedoman terapi IDSA jika antibakteri golongan *carbapenem* direkomendasikan penggunaannya baik untuk terapi empirik maupun definit oleh pedoman terapi IDSA. Diagnosis yang digunakan untuk analisis kesesuaian jenis antibakteri adalah diagnosis keluar. Analisis kesesuaian dosis dan durasi pemberian antibiotik dilakukan dengan menggunakan pedoman terapi (IDSA) terbaru sebagai pustaka utama dan *Drug Information Handbook* (DIH) edisi 22 sebagai pustaka pendukung. Pustaka DIH digunakan apabila tidak terdapat rekomendasi dosis antibakteri golongan *carbapenem* pada pedoman terapi IDSA terkait diagnosis pada pasien tersebut. Pada pasien dengan dua atau lebih diagnosis infeksi, penggunaan antibakteri golongan *carbapenem* dikatakan sesuai bila antibakteri tersebut direkomendasi dan tepat digunakan untuk minimal 1 diagnosis pasien.

### Hasil

#### Karakteristik pasien dan hasil kultur

Dalam penelitian ini, total terdapat 255 data pasien dewasa yang diamati dan dianalisis. Mayoritas pasien berasal dari ruang rawat interna (48,63%). Detail karakteristik pasien pada penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 1. Diagnosis masuk terbanyak, yaitu yang ditegakkan pada 143 pasien, adalah diagnosis terkait noninfeksi, sedangkan diagnosis terbanyak pada saat pasien keluar rumah sakit adalah diagnosis terkait infeksi, yaitu sebanyak 160 pasien. Diagnosis masuk infeksi ditegakkan terhadap 112 pasien. Sebanyak 68 diagnosis noninfeksi ditegakkan pada

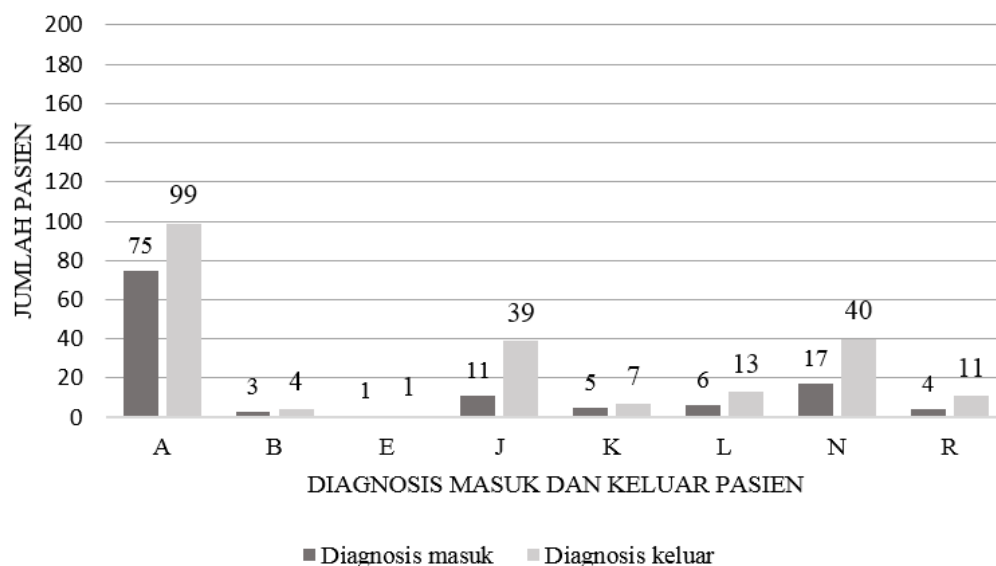
**Tabel 1 Karakteristik Pasien yang Menggunakan Antibakteri Golongan Carbapenem**

Karakteristik Pasien	Jumlah Pasien	Persentase (%)
<b>Jenis Kelamin</b>		
Laki-laki (pasien)	113	44,31%
Perempuan (pasien)	142	55,69%
Total	255	100,00%
<b>Usia Pasien</b> ( <i>mean</i> ±SD; dalam satuan tahun)	54,39±17,30	-
<b>Ruang Perawatan</b>		
Pasien ruang ICU (pasien)	65	25,49%
Pasien ruang bedah (pasien)	66	25,88%
Pasien ruang interna (pasien)	124	48,63%
Total	255	100,00%
<b>Lama Perawatan Pasien</b>		
Pasien ruang ICU		
<i>Mean</i> ±SD (hari)	8,10±6,91	-
<i>Min</i> - <i>max</i> (hari)	1-44	-
Pasien ruang bedah		
<i>Mean</i> ±SD (hari)	7,67±4,61	-
<i>Min</i> - <i>max</i> (hari)	2-30	-
Pasien ruang interna		
<i>Mean</i> ±SD (hari)	7,93±3,86	-
<i>Min</i> - <i>max</i> (hari)	2-25	-

saat pasien keluar rumah sakit. Sebanyak 27 data pasien tidak memiliki informasi terkait diagnosis keluar. Diagnosis masuk dan keluar pasien kemudian diklasifikasikan berdasarkan ICD 10 (Gambar 1). Pasien dalam penelitian

ini dapat memiliki satu atau lebih diagnosis masuk maupun keluar terkait infeksi.

Total terdapat 42 pasien (16,47%) yang memiliki hasil kultur, dan dua di antaranya melakukan pemeriksaan kultur sebanyak 2

**Gambar 1 Klasifikasi Diagnosis Masuk dan Keluar Pasien Berdasarkan ICD 10**

Keterangan: A=Certain Infectious and Parasitic Diseases; B=Viral Infections Characterizde by Skin and Mucous Membran Lession; E=Endocrine, Nutritional, and Metabolic Diseases; J=Diseases of the Respiratory System; K=Diseases of the Digestive System; L=Diseases of the Skin and Subcutaneous Tissue; N=Diseases of Genitourinary System; R=Symptoms, Signs, and Abnormal Clinical and Laboratory Findings



**Tabel 2 Karakteristik Patogen Penyebab Infeksi Pasien yang Menggunakan Antibakteri Golongan Carbapenem**

Karakteristik Patogen	Jumlah Pasien	Spesimen	Diagnosis Keluar	Persentase (%)
Patogen penyebab infeksi tidak berhasil teridentifikasi (1 pasien)				
Tidak berhasil teridentifikasi	1	Darah	ISK, sepsis	100,00%
1 jenis patogen (32 pasien)				
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	Sputum	Syok sepsis, ISK	3,13%
<i>Acinetobacter spp</i>	1	Sputum	Pneumonia	3,13%
<i>Candida albicans</i>	1	Sputum	Tidak ada informasi	3,13%
<i>Escherichia coli</i> ESBL (–)	4	Sputum	Pneumonia, sepsis	12,50%
		Urin	TB	
		Urin Pus	ISK, sepsis <i>Appendicitis</i> perforasi	
<i>Escherichia coli</i> diduga ESBL	3	Pus	Gangren pedis	9,38%
		Sputum	ISK, sepsis	
		Pus	Tidak ada informasi	
<i>Escherichia coli</i> ESBL (+)	3	Urin	ISK	9,38%
		Sputum	Pneumonia	
		Urin	Tidak ada informasi	
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	Pus	Gangren	6,25%
		Pus	Selulitis	
<i>Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae</i> ESBL (–)	3	Sputum	Sepsis	9,38%
		Sputum, pus	Tidak ada informasi (n=2)	
<i>Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae</i> ESBL (+)	3	Sputum	Syok sepsis, sepsis	9,38%
		Urin	Urosepsis	
		Sputum	Tidak terkait infeksi	
<i>Leuconostoc mesenteroides ssp cremoris</i>	1	Darah	Sepsis	3,13%
<i>Morganella morganii ssp morganii</i>	1	Pus	Gangren pedis	3,13%
<i>Proteus mirabilis</i>	1	Pus	Gangren	3,13%
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	Sputum	Pneumonia	9,38%
		Sputum	Pneumonia, sepsis	
		Pus	Tidak ada informasi	
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2	Sputum	Pneumonia	6,25%
		Pus	Tidak terkait infeksi	
<i>Staphylococcus non haemolyticus</i> dugaan MRSA	2	Sputum	Pneumonia, sepsis	6,25%
		Sputum	Sepsis, TB	
2 jenis patogen (7 pasien)				
<i>Acinetobacter baumannii</i> dan <i>Candida albican</i>	1	Darah	ISK, sepsis	14,29%
<i>Acinetobacter baumannii</i> dan <i>Enterobacter aerogenes</i>	1	Sputum	Tidak terkait infeksi	14,29%
<i>Acinetobacter baumannii</i> dan <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	Sputum, Sputum	Pneumonia, sepsis (n=2)	28,57%

**Tabel 2 (Lanjutan) Karakteristik Patogen Penyebab Infeksi Pasien yang Menggunakan Antibakteri Golongan *Carbapenem***

Karakteristik Patogen	Jumlah Pasien	Spesimen	Diagnosis Keluar	Persentase (%)
<i>Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae</i> ESBL (–) dan <i>Staphylococcus aureus</i>	1	Pus	Tidak terkait infeksi	14,29%
<i>Escherichia coli</i> ESBL (+) dan <i>Proteus</i>	1	Pus	Sepsis	14,29%
<i>Staphylococcus non haemolyticus</i> dan <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	Sputum dan urin	Tidak terkait infeksi	14,29%
<b>3 jenis patogen (2 pasien)</b>				
<i>Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae</i> ESBL (–), <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , dan <i>Candida albican</i>	1	Sputum	Sepsis, pneumonia	50,00%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> , dan <i>Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae</i> ESBL (–)	1	Sputum dan urin	Pneumonia, syok sepsis	50,00%

Keterangan: DM=Diabetes Melitus; ESBL=Extended Spectrum Beta-Lactamase; ICU=Intensive Care Unit; ISK=Infeksi Saluran Kemih; MRSA=Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*; TB=Tuberculosis

kali. Spesimen yang digunakan adalah darah, pus, urine, dan sputum. Detail karakteristik patogen penyebab infeksi pada 42 pasien pada penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 2.

Karakteristik dan jumlah penggunaan antibakteri Detail penggunaan *carbapenem* pada pasien di rumah sakit, termasuk dosis, rute pemberian, dan lama administrasi setiap kali pemberian dapat dilihat pada Tabel 3. Total DDD untuk *meropenem*, *imipenem*, dan *doripenem* selama periode penelitian secara berturut-turut yaitu sebesar 1433,75; 27,5; dan 1 DDD. Detail DDD setiap bulan selama periode Januari–September 2014 dapat dilihat pada Gambar 2. Densitas penggunaan antibakteri di rumah sakit tempat pengambilan data sebesar 19,39 DDD/100 *bed-days*.

Kesesuaian penggunaan antibakteri Analisis kesesuaian penggunaan antibakteri golongan *carbapenem* berdasarkan pedoman terapi IDSA menunjukkan bahwa 116 pasien (72,95%) menggunakan *carbapenem* secara tepat. Detail analisis kesesuaian penggunaan antibakteri golongan *carbapenem* dapat dilihat pada Tabel 4. Analisis kesesuaian *carbapenem*

berdasarkan hasil kultur menunjukkan 25 pasien (59,52%) menggunakan *carbapenem* secara tepat.

### Pembahasan

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa masih terdapat pasien dengan diagnosis noninfeksi yang mendapat terapi antibakteri golongan *carbapenem*, yaitu sebanyak 143 pasien dengan diagnosis masuk noninfeksi dan 68 pasien dengan diagnosis keluar noninfeksi. Tingginya temuan tersebut dapat disebabkan oleh adanya diagnosis masuk yang mengarah pada infeksi berupa observasi febris (demam) yang digolongkan sebagai diagnosis non infeksi. Penggolongan observasi febris sebagai diagnosis noninfeksi dilakukan dengan mempertimbangkan demam atau febris dapat disebabkan oleh problem klinis selain infeksi, antara lain: (1) *malignancies* atau keganasan (limfoma, leukemia, hepatoma), (2) autoimun (*rheumatoid arthritis*, *inflammatory bowel disease*), dan (3) *Miscellaneous* (obat).<sup>13–15</sup> Penggunaan antibakteri dengan spektrum luas, seperti *carbapenem*, dilakukan untuk memberikan

**Tabel 3 Detail Penggunaan Carbapenem pada Pasien Dewasa di Rumah Sakit Tempat Penelitian**

<i>Carbapenem</i>	Nilai	Persentase (%)
<b>Jenis</b>		
1. <i>Meropenem</i> (pasien)	252	98,82%
2. <i>Imipenem/cilastatin</i> (pasien)	3	1,18%
3. <i>Doripenem</i>	-	-
4. <i>Ertapenem</i>	-	-
<b>Pasien yang menggunakan meropenem</b>		
1. Pasien tetap menggunakan <i>meropenem</i>	249	98,81%
2. Pasien mengganti <i>meropenem</i> dengan jenis <i>carbapenem</i> lain	3 ( <i>imipenem/cilastatin</i> (n=2) <i>doripenem</i> (n=1))	1,19%
<b>Kombinasi antibakteri (41 pasien)</b>		
1. Pasien menggunakan golongan <i>carbapenem</i> dengan golongan <i>fluoroquinolon</i>	24	58,54%
2. Pasien menggunakan golongan <i>carbapenem</i> dengan golongan <i>aminoglycosides</i>	10	24,39%
3. Pasien menggunakan golongan <i>carbapenem</i> dengan golongan <i>nitroimidazole</i>	5	12,20%
4. Pasien menggunakan golongan <i>carbapenem</i> dengan golongan $\beta$ -lactam ( <i>third-generation cephalosporins</i> )	2	4,48%
5. Pasien menggunakan golongan <i>carbapenem</i> dengan golongan <i>fluoroquinolon</i> dan golongan <i>aminoglycosides</i>	2	4,48%
7. Pasien menggunakan golongan <i>carbapenem</i> dengan golongan <i>nitroimidazole</i> dan golongan $\beta$ -lactam ( <i>third-generation cephalosporins</i> )	1	2,44%
<b>Dosis carbapenem</b>		
1. <i>Meropenem</i> (pasien)	252	
1 gram	220	87,30%
0,5 gram	12	4,76%
1 gram lalu 0,5 gram	18	7,14%
1 gram lalu 2 gram	1	0,40%
2 gram	1	0,40%
2. <i>Imipenem/cilastatin</i> (pasien)		
1 gram	5	80,00%
0,5 gram lalu 1 gram	4	20,00%
3. <i>Doripenem</i> (pasien)		
0,5 gram	1	100,00%
<b>Rute pemberian intravena (IV)</b>		
1. ICU (pasien)		
IV <i>push</i>	61	93,85%
Infus ( <i>drip</i> ) <i>intermittent</i>	3	4,61%
IV <i>push</i> dan infus	1	1,54%
2. Bedah (pasien)		
IV <i>push</i>	54	81,82%
Infus ( <i>drip</i> ) <i>intermittent</i>	12	18,18%
3. Interna (pasien)		
IV <i>push</i>	117	94,35%
Infus ( <i>drip</i> ) <i>intermittent</i>	6	4,84%
IV <i>push</i> dan infus	1	0,81%
<b>Lama pemberian setiap administrasi</b>		
1. ICU		
IV <i>push</i>	Diberikan selama $\pm 5$ menit	
Infus ( <i>drip</i> ) <i>intermittent</i>	Diberikan selama 2–3 jam	



**Tabel 3 (Lanjutan) Detail Penggunaan *Carbapenem* pada Pasien Dewasa di Rumah Sakit Tempat Penelitian**

<i>Carbapenem</i>	Nilai	Persentase (%)
2. Bedah		
IV <i>push</i>	Diberikan selama $\pm 1$ menit	
Infus ( <i>drip</i> ) <i>intermittent</i>	Diberikan selama 15–30 menit	
3. Interna		
IV <i>push</i>	Diberikan selama 1–2 menit	
Infus ( <i>drip</i> ) <i>intermittent</i>	Diberikan selama 10–30 menit	
<b>Durasi atau periode waktu pemberian</b>		
1. ICU		
<i>Meropenem</i>		
Mean $\pm$ SD (hari)	4,82 $\pm$ 2,78	
Min–max (hari)	1–16	
<i>Imipenem</i> (hari)	6,00	
<i>Doripenem</i> (hari)	2,00	
2. Bedah		
<i>Meropenem</i>		
Mean $\pm$ SD (hari)	5,05 $\pm$ 2,69	
Min–max (hari)	1–11	
3. Interna		
<i>Meropenem</i>		
Mean $\pm$ SD	5,1 $\pm$ 2,78	
Min–max	1–16	
<i>Imipenem</i>		
Mean $\pm$ SD	4,67 $\pm$ 1,53	
Min–max	3–6	

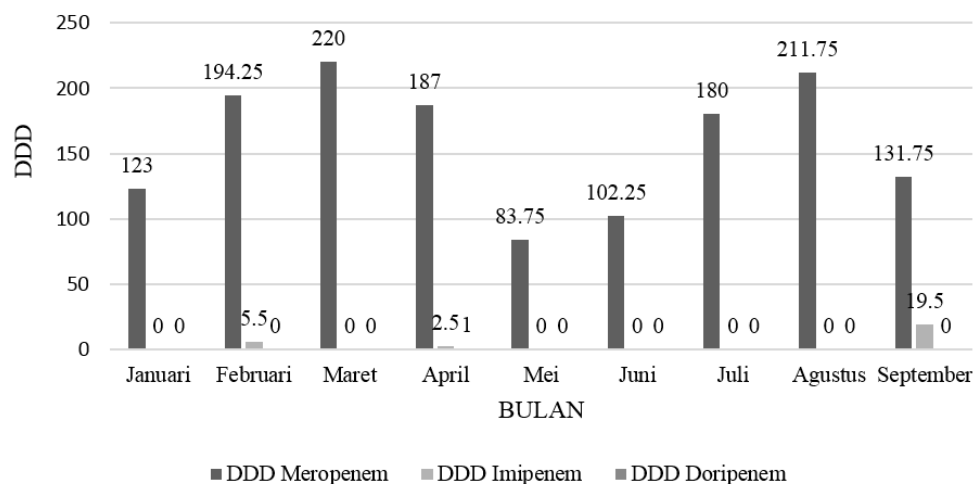
**Keterangan:**

1. Pada perhitungan durasi atau periode waktu pemberian, terdapat 8 pasien yang dikeluarkan dari perhitungan karena menggunakan antibiotik *carbapenem* di luar periode penelitian.
2. Pelarut pada rute pemberian IV *push* di ruang bedah dan interna adalah *aqua bidest* sebanyak 20 ml, sedangkan pada ICU digunakan NaCl 0,9% atau pz sebanyak 20 ml. Pelarut pada rute pemberian infus *intermittent* di ruang bedah, interna, dan ICU adalah NaCl 0,9% sebanyak 100 ml.
3. Kepanjangan dari singkatan dalam tabel: IV: Intravena; SD: Standar Deviasi.

jaminan efektivitas pengobatan pada saat belum jelasnya penyebab pasti demam. Namun, hal tersebut perlu diwaspadai mengingat telah banyak ditemukan bakteri yang menjadi resisten terhadap *carbapenem* karena penggunaan yang tidak bertanggung jawab.<sup>4,6,8,9</sup>

Pada penelitian ini, pemberian antibiotik golongan *carbapenem*, dalam hal ini adalah *meropenem*, sebagian besar dilakukan melalui IV *push* (atau dikenal juga dengan IV bolus) baik di ruang interna (94,35%), ICU (93,85%), maupun bedah (81,82%). Pemberian secara bolus untuk antibiotik dengan aktivitas bakterisidal yang dipengaruhi oleh waktu (*time*

*dependent antibiotics*), termasuk *carbapenem*, merupakan suatu metode administrasi yang kurang tepat, dengan mempertimbangkan parameter farmakokinetik-farmakodinamik yang memiliki korelasi dengan efektivitas bakterisidal golongan  $\beta$ -lactam adalah waktu saat konsentrasi  $\beta$ -lactam berada di atas MIC ( $T > MIC$ ).<sup>16–21</sup> Pemberian secara *extended infusion* merupakan metode yang diharapkan dapat mengoptimalkan ketercapaian target farmakokinetik dan farmakodinamik dari golongan *carbapenem*. Sebuah meta-analisis yang dilakukan oleh Chant *et al* (2013) membuktikan bahwa pemberian antibiotik, termasuk dari golongan *carbapenem*, secara



**Gambar 2 Detail DDD Setiap Bulan Selama Periode Januari 2014–September 2014**

Keterangan: DDD=Defined Daily Dose

*extended infusion* dapat: (1) menurunkan angka kegagalan terapi (*relative risk* atau RR 0,68; 95% CI 0,49–0,94,  $P=0,02$ ); (2) menurunkan lama tinggal di ICU (*mean difference* –1,5; 95% CI –2,8 sampai –0,2 hari,  $P=0,02$ ).<sup>20</sup> Pemilihan pelarut merupakan salah satu hal yang perlu diperhatikan pada pemberian golongan *carbapenem* secara *extended infusion* karena akan memengaruhi stabilitas sediaan *carbapenem*.<sup>21</sup>

Total *defined daily dose* (DDD) *meropenem* selama periode penelitian lebih tinggi bila dibandingkan *imipenem* dan *doripenem*, yaitu: 1433,75 DDD dibandingkan dengan 27,5 DDD dan 1 DDD, secara berturut-turut. *Ertapenem* adalah satu-satunya antibakteri golongan *carbapenem* yang tidak pernah digunakan pada pasien usia dewasa di ICU, ruang bedah, dan ruang interna rumah sakit tempat pengambilan data selama periode penelitian ini. Jarangnya peresepan *ertapenem* diduga berkaitan dengan aktivitas *ertapenem* yang lebih sempit bila dibandingkan dengan jenis *carbapenem* lainnya karena *ertapenem* tidak memiliki aktivitas terhadap *Pseudomonas aeruginosa* dan *Acinetobacter baumannii* sebagai bakteri gram negatif yang paling sering menjadi penyebab infeksi nosokomial. Di sisi lain, keterbatasan tersebut

memunculkan sebuah wacana penggunaan *ertapenem* sebagai pilihan terapi antibiotik empirik dibandingkan jenis *carbapenem* yang lain sebagai salah satu strategi untuk mengendalikan resistensi dari *Pseudomonas aeruginosa* dan *Acinetobacter baumannii* terhadap antibakteri golongan *carbapenem*.<sup>22</sup> Namun demikian, belum mengerucutnya hasil penurunan resistensi antibakteri golongan *carbapenem* setelah inisiasi penggunaan *ertapenem* ini menjadikan wacana tersebut belum banyak dilakukan di berbagai *setting* kesehatan, khususnya di Indonesia.<sup>23,24</sup>

Densitas penggunaan antibakteri golongan *carbapenem* hasil penelitian ini menunjukkan nilai sebesar 19,39 DDD/100 *bed-days*. Arti dari densitas tersebut adalah dalam sehari, terdapat hampir 20% dari total pasien rawat inap per hari mendapatkan terapi *carbapenem*. Jumlah tersebut masih dapat diklasifikasikan dalam kategori rendah, namun demikian bukan berarti dapat diabaikan. Nilai tersebut sudah menjadi isyarat perlu dilakukannya upaya pencegahan penggunaan lebih besar sebagai upaya untuk mencegah terjadinya kasus infeksi bakteri yang resisten terhadap salah satu golongan antibiotik lini terakhir tersebut. Harga yang mahal dapat menjadi salah satu pertimbangan dari penggunaan

*carbapenem*. Beberapa penelitian terpublikasi menunjukkan adanya hubungan peningkatan penggunaan golongan *carbapenem* dengan peningkatan resistensi terhadap *carbapenem*. Peningkatan penggunaan *carbapenem* di Taiwan pada tahun 1991–2003 menyebabkan suatu peningkatan kasus infeksi bakteri yang resisten terhadap *carbapenem*, antara lain *carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii*, *carbapenem-resistant P. aeruginosa*, *carbapenem*

*-resistant Stenotrophomonas maltophilia*, dan *non-fermentative gram negative bacilli* lain.<sup>6</sup> Resistensi *carbapenems* pada *P. aeruginosa* juga terjadi di Thailand akibat peningkatan penggunaan antibakteri tersebut. Pada tahun 2004, *carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa* di rumah sakit tersebut sekitar 8,70% dan meningkat hingga 13,60% pada tahun 2007.<sup>4</sup> Hal tersebut juga ditegaskan oleh analisis dari beberapa *database* bahwa

**Tabel 4 Analisis Kesesuaian Penggunaan Antibakteri Golongan *Carbapenem* Menurut Pedoman Terapi IDSA**

Diagnosis Keluar	Jumlah Pasien	Kesesuaian	Diagnosis Keluar	Jumlah Pasien	Kesesuaian
Apendisitis	4	S	ISK dan DHF	1	S
Bronkitis	1	TS	ISK dan tifoid	2	S
Celulitis	4	S	Pneumonia dan koch paru	1	S
DHF	2	TS	Pneumonia dan sepsis	13	S
Disentri	1	TS	Pneumonia dan syok sepsis	2	S
Gangren	4	S	Pneumonia dan DHF	1	S
Gastritis	1	TS	Sepsis dan gangren pedis	1	S
GEA	2	TS	Sepsis dan gastritis akut	1	S
Hepatitis B	1	TS	Sepsis dan infeksi sekunder	1	S
Infeksi Oportunistik	1	TS	Sepsis dan selulitis	1	S
ISK	22	S	Sepsis dan syok sepsis	2	S
ISPA	1	TS	Sepsis dan urosepsis	1	S
Koch Paru	2	TS	Sepsis dan TB	2	S
Pleuropneumonia	1	S	Gastritis dan pankreatitis	1	S
Pneumonia	16	S	Selulitis dan gangren pedis	1	S
Sepsis	14	S	Syok sepsis dan ISK	1	S
Sepsis MODS	3	S	Tifoid dan DHF	1	TS
Septic Shock	1	S	Tifoid dan disentri	1	TS
TB	9	TS	Tifoid dengan dugaan TB	1	TS
Tifoid	17	TS	Tifoid dan hepatitis A	1	TS
Urosepsis	2	TS	Pneumonia, sepsis, dan syok sepsis	1	S
Abses pedis dan selulitis	1	S	Pneumonia, selulitis, dan sepsis	1	S
ISK dan sepsis	9	S	Pneumonia, koch paru, dan sepsis	1	S
ISK dan urosepsis	1	S	Disentri amuba, ISK, sepsis MODS	1	S

Keterangan: S: Sesuai; TS: Tidak Sesuai; DHF: *Dengue Hemorrhagic Fever*; MODS: *Multiple Organ Dysfunction Syndrome*; TB: *Tuberculosis*; ISK: Infeksi Saluran Kemih.

peningkatan suatu penggunaan *carbapenem* menyebabkan peningkatan resistensi.<sup>8,9</sup> Oleh sebab itu, penggunaan *carbapenem* harus didasarkan pada indikasi yang tepat dengan mempertimbangkan peta kuman di rumah sakit dan hasil kultur pasien.

Analisis kesesuaian penggunaan jenis antibakteri dari golongan *carbapenem* berdasarkan pedoman terapi IDSA terbitan terbaru menunjukkan pemberian *carbapenem* terhadap 44 pasien (27,05%) dikategorikan tidak tepat. Penggunaan antibakteri golongan *carbapenem* yang tidak tepat banyak ditemukan pada pasien dengan diagnosis tifoid (21 pasien; 18,10%). Beberapa faktor yang dapat menyebabkan ketidaksesuaian penggunaan *carbapenem*, antara lain: (1) kompleksitas penyakit pasien yang menjadi pertimbangan tenaga klinisi untuk menggunakan terapi antibakteri yang agresif; (2) keterbatasan sosialisasi peta kuman rumah sakit setempat sehingga menyulitkan tenaga klinisi untuk memilih antibakteri secara tepat; dan (3) kekhawatiran tenaga klinisi terhadap infeksi yang belum dapat didiagnosis dengan tepat.<sup>25</sup> Pada saat penelitian dilakukan, rumah sakit terkait belum memiliki suatu pedoman terapi mengenai kebijakan penggunaan antibiotik yang didasarkan pada peta kuman. Pedoman terapi perlu menjadi bahan pertimbangan dalam menyatakan kesesuaian antibiotik.

Analisis kesesuaian *carbapenem* berdasarkan hasil kultur menunjukkan 25 pasien (59,52%) menggunakan *carbapenem* secara tepat. Analisis berdasarkan hasil kultur tidak dapat dilakukan pada semua pasien karena tidak semua pasien memiliki hasil kultur. Biaya kultur yang cukup mahal dan waktu untuk mendapatkan hasil kultur yang cukup lama (lebih kurang selama 4 hari) menjadi pertimbangan tidak semua pasien dengan diagnosis infeksi dilakukan pemeriksaan kultur. Fenomena ini ditegaskan oleh sebuah penelitian yang menyatakan bahwa pemeriksaan mikroskopik (17%) dan

pemeriksaan sensitivitas antibiotik (32%) jarang dilakukan pada pasien dengan diagnosis infeksi,<sup>26,27</sup> disebabkan antara lain: (1) waktu tunggu yang lama untuk mendapatkan hasil; (2) pertimbangan biaya; (3) pasien menolak dilakukan kultur; dan (4) beban kerja tenaga klinisi yang cukup tinggi.<sup>26,28,29</sup>

Dosis dan durasi penggunaan antibakteri golongan *carbapenem* belum sepenuhnya sesuai dengan rekomendasi pedoman terapi IDSA terutama pada 4 diagnosis terbanyak pada penelitian ini, yaitu sepsis, pneumonia, infeksi saluran kemih, dan tifoid. Dosis rata-rata per hari yang digunakan pada keempat diagnosis tersebut cenderung berada di bawah dosis rekomendasi dan digunakan lebih singkat dari durasi yang direkomendasikan. Ketidaksesuaian dosis dapat disebabkan beberapa faktor, salah satu di antaranya adalah perbedaan profil farmakokinetik antara pasien Asia dan pasien non-Asia.<sup>30</sup> Ketidaksesuaian durasi penggunaan antibakteri golongan *carbapenem* dapat disebabkan oleh kondisi pasien dan hasil kultur. Kondisi pasien yang menyebabkan berhentinya penggunaan antibakteri dari golongan *carbapenem* antara lain pulang paksa, pindah rumah sakit, atau meninggal. Adanya antibakteri alternatif yang memiliki aktivitas serta memiliki sensitivitas baik terhadap patogen penyebab infeksi, atau hasil kultur yang menunjukkan adanya resistensi terhadap *meropenem* juga dapat menjadi penyebab penghentian dini penggunaan *meropenem*.

## Simpulan

Total penggunaan antibakteri golongan *carbapenem* selama periode penelitian yaitu sebesar 1462,25 DDD dengan proporsi penggunaan yang dapat diklasifikasikan tidak tinggi, yaitu sebesar 19,39 DDD/100 *bed-days*. Antibakteri tersebut sering diberikan melalui IV *push* dibandingkan infus *intermittent*. Analisis kesesuaian berdasarkan pedoman

terapi IDSA dan hasil kultur menunjukkan secara berturut-turut, 72,95% dan 59,52% antibakteri digunakan secara tepat. Pada diagnosis masuk dan keluar, terdapat sebanyak 56,08% dan 26,67% pasien, secara berturut-turut dengan diagnosis noninfeksi yang mendapatkan antibiotik. Fenomena tersebut menunjukkan pentingnya suatu penggunaan antibiotik secara rasional. Beberapa hal yang dapat dilakukan, antara lain: (1) penyusunan kebijakan rumah sakit setempat mengenai penggunaan antibiotik; (2) sosialisasi; (3) *training* tenaga kesehatan rumah sakit; dan (4) penerapan program *antibiotic stewardship*.

### Pendanaan

Penelitian ini tidak didanai oleh sumber hibah manapun.

### Konflik Kepentingan

Peneliti menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan apapun pada penelitian ini.

### Daftar Pustaka

1. Tortora G, Funke B, Case C. Microbiology: An introduction, 10<sup>th</sup> Edition. San Francisco: Pearson Benjamin Cummings; 2010.
2. Gallagher J, MacDougall C. Antibiotics simplified, 2<sup>nd</sup> Edition. United States: David Cella; 2012.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Antibiotic resistance threats in the United States [Accessed on: 5 November 2015]. Available from: <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/index.html>
4. Apisarnthanarak A, Mundy L. Inappropriate use of carbapenems in Thailand: A need for better education on de-escalation therapy. Clin Infect Dis. 2008;47(6):858–9. doi: 10.1086/591279.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). About antimicrobial resistant [Accessed on: 5 November 2015]. Available from: <https://www.cdc.gov/drugresistance/about.html>
6. Nicasio AM, Kuti JL, Nicolau DP. The current state of multidrug-resistant gram-negative bacilli in North America. Pharmacotherapy. 2008;28(2):235–49. doi: 10.1592/phco.28.2.235.
7. Pakyz AL, Oinonen M, Polk RE. Relationship of carbapenem restriction in 22 university teaching hospitals to carbapenem use and carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother. 2009;53(5):1983–6.
8. Rhomberg PR, Jones RN. Summary trends for the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection Program: A 10-year experience in the United States (1999–2008). Diagn Microbiol Infect Dis. 2009;65(4):414–26. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2009.08.020.
9. European Centre for Disease Prevention and Control. Rates of carbapenem-resistant infections continue to increase in Europe. 2013.
10. Hirsch EB, Tam VH. Impact of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection on patient outcomes. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2011; 10(4):441–51. doi: 10.1586/erp.10.49
11. Burns M, Dyer M, Bailit M. Reducing overuse and misuse: State strategies to improve quality and cost of health care [Accessed on: 5 November 2015]. Available from: <http://www.rwjf.org/en/library/research/2014/01/reducing-over-use-and-misuse--state-strategies-to-improve-quality.html>
12. World Health Organization. Definition and general consideration of defined daily dose (DDD) [Accessed on: 5 November 2015]. Available from: [https://www.who.c.no/ddd/definition\\_and\\_general\\_consideration](https://www.who.c.no/ddd/definition_and_general_consideration)



- era/
13. Mir T, Dhobi GN, Koul AN, Saleh T. Clinical profile of classical fever of unknowns origin (FUO). *Casp J Intern Med*. 2014; 5(1):35–9.
  14. Hersch E. Prolonged febrile illness and fever of unknown origin in adults. *Am Fam Physician*. 2014;90(2):91–6.
  15. Cunha BA, Hage JE, Nouri Y. Recurrent fever of unknown origin (FUO): Aseptic meningitis, hepatosplenomegaly, pericarditis and a double quotidian fever due to juvenile rheumatoid arthritis (JRA). *Heart Lung*. 2012;41(2):177–80. doi: 10.1016/j.hrtlng.2011.01.002.
  16. Mouton JW, Punt N, Vinks AA. Concentration-effect relationship of ceftazidime explains why the time above the MIC is 40 percent for a static effect in vivo. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(9):3449–51. doi: 10.1128/AAC.01586-06
  17. Burgess SV, Mabasa VH, Chow I, Ensom MHH. Evaluating outcomes of alternative dosing strategies for cefepime: A qualitative systematic review. *Ann Pharmacother*. 2015;49(3):311–22. doi: 10.1177/1060028014564179
  18. Herendael B Van, Jeurissen A, Tulkens PM, Vlieghe E, Verbrugghe W, Jorens PG, et al. Continuous infusion of antibiotics in the critically ill: The new holy grail for beta-lactams and vancomycin? *Ann Intensive Care*. 2012;2(1):22. doi: 10.1186/2110-5820-2-22.
  19. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med*. 2009; 37(3):840–51;doi:10.1097/CCM.0b013e3181961bff.
  20. Chant C, Leung A, Friedrich JO. Optimal dosing of antibiotics in critically ill patients by using continuous/extended infusions: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2013;17(6):R279. doi: 10.1186/cc13134
  21. Trissel L. Handbook of injectable drugs, 17<sup>th</sup> Ed. United States: American Society of Health-System Pharmacists; 2013.
  22. Cook PP, Gooch M, Rizzo S. Reduction in fluoroquinolone use following introduction of ertapenem into a hospital formulary is associated with improvement in susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to group 2 carbapenems: A 10-year study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(12):5597–601. doi: 10.1128/AAC.00742-11
  23. Eagye KJM, Nicolau DPPFF. Absence of association between use of ertapenem and change in antipseudomonal carbapenem susceptibility rates in 25 hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(5):485–90. doi: 10.1086/652154.
  24. McDougall DAJ, Morton AP, Geoffrey Playford E. Association of ertapenem and antipseudomonal carbapenem usage and carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* among 12 hospitals in Queensland, Australia. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(2):457–60. doi: 10.1093/jac/dks385
  25. Livorsi D, Comer A, Matthias M, Perencevich E, Bair M. Factors influencing antibiotic-prescribing decisions among inpatient physicians: A qualitative investigation. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015; 33(9):1065–72. doi: 10.1017/ice.2015.136
  26. Adorka M, Dikokole M, Kh M, Allen K. Healthcare providers' attitudes and perceptions in infection diagnosis and antibiotic prescribing in public health institutions in Lesotho: A cross sectional survey. *African Heal Sci*. 2013;13(2):344–50. doi: 10.4314/ahs.v13i2.21.
  27. Abera B, Kibret M, Mulu W. Knowledge and beliefs on antimicrobial resistance among physicians and nurses in hospitals in Amhara Region, Ethiopia. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2014;15(26):1–7. doi: 10.1186/2050-6511-15-26

28. Schmitz RPH, Keller PM, Baier M, Hagel S, Pletz MW, Brunkhorst FM. Quality of blood culture testing-a survey in intensive care units and microbiological laboratories across four European countries. *Crit Care*. 2013;17(5):R248. doi: 10.1186/cc13074.
29. Polage CR, Bedu-addo G, Owusu-ofori A, Frimpong E, Lloyd W, Zurcher E, et al. Laboratory use in Ghana: Physician perception and practice. *Am J Trop Med Hyg*. 2006;75(3):526–31.
30. Tsai D, Jamal JA, Davis JS, Lipman J, Roberts JA. Interethnic differences in pharmacokinetics of antibacterials. *Clin Pharmacokinet*. 2015;54(3):243–60. doi: 10.1007/s40262-014-0209-3.